

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-076428

(43)Date of publication of application : 23.03.1999

(51)Int.Cl.

A61N 1/30

(21)Application number : 09-245194

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 10.09.1997

(72)Inventor : NAKAKURA MASASHI

KOZASA HIDETO

KATOU YASUKI

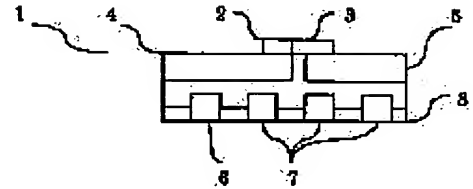
ITO KUNIO

## (54) IONTOPHORESIS DEVICE

## (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To effectively perform absorption of a medicine for a long time by providing a plurality of positive/negative electrodes, which are impregnated with the medicine, and the opposed electrode containing no medicine and successively applying current to the plurality of medicine containing electrodes by means of a treatment condition setting means, by which a treatment time, a rest time, the number of switching times and the like are set, in usage.

**SOLUTION:** An iontophoresis device 1 is provided with a switching means 2 for a power source and a treatment condition setting means 3, by which a treatment time, a rest time, and the number of switching times are set. In the iontophoresis device 1, which is also provided with a power source means 4 such as a direct current constant current electric source like an electrode small-sized battery and a direct current pulse generator and a current regulating means 5, electric current can be applied to an electrode 6, which is provided with an aqueous medium layer, and to plurality of medicine containing electrodes 7. A plurality of medicine containing electrodes 7, which are impregnated with a medicine to be absorbed in the organism, are controlled so as to carry out excitation in order. On an arrangement face of each of the electrodes 6, 7, an insulating substance 8 is arranged, and a low electrically conductive substance such as silicone rubber and natural rubber, which is sticky to a skin, is layered on it.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-76428

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl.<sup>8</sup>

A 6 1 N 1/30

識別記号

F I

A 6 1 N 1/30

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-245194

(22) 出願日 平成9年(1997) 9月10日

(71) 出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

(72) 発明者 中倉 政司

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 小篠 英人

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 加藤 泰己

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

(72) 発明者 伊藤 邦雄

静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

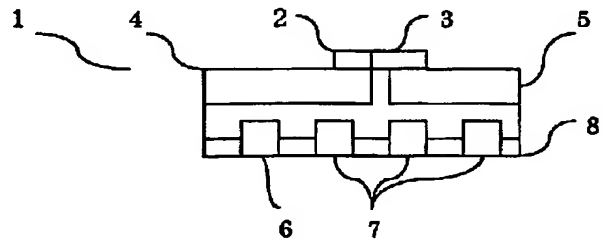
(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外 2 名)

(54) 【発明の名称】 イオントフォレシス用装置

(57) 【要約】

【課題】 イオントフォレシスにおいて薬物を効率的に吸収させる装置の提供。

【解決手段】 薬物を含有させた複数の陽電極もしくは陰電極および薬物を含有しない 1 の対極、ならびに処理時間、休止時間および／または切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を設け、使用に際して、該処理条件設定手段により複数の薬物含有電極に順次に通電を行うことを特徴とする少量の薬物を頻回投与するためのイオントフォレシス用装置。



**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 薬物を含有させた複数の陽電極もしくは陰電極および薬物を含有しない 1 の対極、ならびに処理時間、休止時間および／または切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を設け、使用に際して、該処理条件設定手段により複数の薬物含有電極に順次に通電を行うことを特徴とする少量の薬物を頻回投与するためのイオントフォレシス用装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

【発明の属する技術分野】 本発明はイオントフォレシス用装置、さらに詳しくは、少量の薬物を頻回投与することにより皮膚を通して効率的に薬物を生体に導入することができるイオントフォレシス用装置に関する。

**【0002】**

【従来の技術】 イオントフォレシスはイオン浸透法とも呼ばれ、治療目的のために電流によってイオン性もしくは水溶性の薬物を皮膚を通して生体内に導入する方法である。近年、皮膚や粘膜が薬物の全身的投与部位として注目を集め、イオントフォレシスにより該薬物を生体内に吸収させる研究が精力的に行われている。

**【0003】**

【発明が解決しようとする課題】 イオントフォレシスは、薬物吸収をコントロールできる方法として知られている（例えば、P.Lelawongsら、Int.J.Pharmaceut.、61：179(1990)参照）。その一方で、刺激の面で長時間の通電は避けるべきことが提唱されている。その対応として、皮膚刺激の原因となる pH 変化を抑制するために、電極間の印加電圧の正負を交互に切り替える方法が考案されている（特開平 4 - 2 2 4 7 7 0）。また、pH 変化を抑制する Ag / AgCl 電極を用いて、さらには正負の切り替えにより電極を再生することで刺激を軽減させながら長時間の通電を可能とする方法が考案されている（W094/28967W095/00200、W095/09032）。これらの発明においては、薬物の吸収速度や吸収量を増大させる効果も示されている。また、極性の切り替えにより正負のイオンからなる薬物を導入する治療器も開示されている（特開昭 6 2 - 1 5 9 6 6 1、特公平 3 - 2 6 6 2）。しかしながら、2 回以上切り替えを行う場合、同じ薬物貯蔵層に複数回通電することになり、1 回目と 2 回目以降の薬物貯蔵層中の薬物濃度は異なってくる。一般に薬物吸収速度は薬物濃度に影響を受けるため、上記方法では 1 回目と 2 回目以降のイオントフォレシス処理において薬物吸収速度は異なり、吸収量のコントロールを行うことは困難である。従って、長時間の薬物吸収をコントロールするためには他の解決手段が必要とされている。

**【0004】**

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、イオントフォレシス処

理の比較的早い段階で薬物の吸収速度は最大となり、それ以降の吸収速度は低くなることが明らかとなった。そのため、薬物を効率よく長時間吸収させるためには、単に高い投与量でイオントフォレシス処理を試みるよりは少量を頻回投与する方が好ましいことが判明した。そこで、薬物を持続的かつ効率的に生体内に吸収させ得る装置として、2 以上の薬物貯蔵層を設け、1 つの薬物貯蔵層に 1 回のみイオントフォレシス処理を行うこととし、複数の薬物貯蔵層に順次通電を切り替えるという構成を採用することにより、本発明に到達した。

【0005】 すなわち、本発明は、薬物を含有させた複数の陽電極もしくは陰電極および薬物を含有しない 1 の対極、ならびに処理時間、休止時間および／または切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を設け、使用に際して、該処理条件設定手段により複数の薬物含有電極に順次に通電を行うことを特徴とする少量の薬物を頻回投与するためのイオントフォレシス用装置を提供する。

**【0006】**

【発明の実施の形態】 本発明の装置においては、一回の短時間でのイオントフォレシスを行い、血中濃度あるいは薬理作用持続時間のモニタリングを行うことで、頻回投与のシミュレートを行い、投与量、処理時間、切り替え回数を決定することができる。また、装置にイオントフォレシスの処理時間、切り替え回数等の設定可能な機能を持たせ、前述のシミュレーション結果を一回のスイッチ操作により自動的に行わせることもできる。なお、一回の通電において比較的長時間の薬理作用が発現する場合は、切り替え時に一定の休止時間を設けて間欠的に投与することもできる。

【0007】 以下に本発明の装置について、必要に応じて図面を参照しながら詳細に説明する。本発明のイオントフォレシス用装置の具体例を模式的に示したのが図 1 である。同図において、1 がイオントフォレシス用装置であり、2 は電源をオンオフにするためのスイッチ手段、3 は所定の処理時間、休止時間、切り替え回数を設定するための処理条件設定手段を示す。なお、本手段は各設定値が外部入力可能であり、入力条件に従って薬物含有電極に順次通電されるように構成された手段であればいずれでもよい。また、条件については特に限定しないが、例えば、処理時間は 1 分間～24 時間、休止時間は 0～12 時間、切り替え回数は 1～10 回である。4 は電源小型電池等の直流定電流電源や直流パルス発生装置等の電源手段を示し、さらには過電流を防止するための安全確保用の電流制限用抵抗手段が具備されている。5 は電流調節手段を示している。6、7 は電極を示し、7 には生体に吸収させようとする薬物を含有せしめる。なお、本明細書では、薬物を含有させた電極を薬物貯蔵層という場合もある。また、6、7 の電極には水性媒体層も含まれる。例えば、白金、銀/塩化銀、チタン、ニ

ッケル、ステンレス、カーボン等の電極に水性媒体層を積層させる。なお、本発明にいう水性媒体は水または水溶液を含んで通電可能なものであり、電極として使用できるものであればいかなるものであってもよい。例えば脱脂綿、ガーゼ、合成樹脂連続発泡体または吸収性樹脂等のスポンジないし孔質材等を予め配置し、使用時に薬物溶液を含浸させるか、または、カラヤガム、トラガカントガム等の天然樹脂多糖類またはポリビニルアルコール、ポリビニルホルマール、ポリビニルメチルエーテルおよびそのコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタクリレート等のビニル系樹脂、ポリアクリル酸及びそのナトリウム塩、ポリアクリルアミドおよびその部分加水分解物、ポリアクリル酸エステル部分ケン化物、ポリ（アクリル酸—アクリルアミド）等のアクリル系樹脂など、親水性を有する各種天然または合成樹脂類をゲル状または固体状にしたものあるいは水および/またはエチレングリコール、グリセリン等のアルコール類で柔軟可塑性して自己保形性、皮膚接着性を有する柔軟フィルムないしシート状ゲルに予め薬物を含有させたもの等が挙げられる。なお、必要に応じて水性媒体層に、等張化剤、防腐剤、緩衝化剤、安定化剤、pH調整剤を用いることができる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン等が、防腐剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、クロブタノール等が、緩衝化剤としては、酢酸、酢酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸一水素ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸一水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、ホウ酸、ホウ砂等が、安定化剤としては、エデト酸ナトリウム等が、pH調整剤としては、水酸化ナトリウム、塩酸等がそれぞれ用いられる。また、電極、水性媒体層および皮膚接触面の間に目的に応じて半透膜や放出制御膜等さらには粘着剤層を積層させることもできる。

【0008】8は絶縁性の物質であり、皮膚に対して粘着性のある物質を積層させてもよい。粘着性物質としては低導電性のものが好ましく、例えば、シリコーンゴム、天然ゴム、イソブレン系ゴム、イソブチレン系ゴム、ジエン系ゴム等のゴム系粘着剤が用いられる。

【0009】本発明の装置は、時間依存的に薬効を発現する薬物を投与するのに有効であるが、持続的に吸収されることが望まれる薬物であれば特に限定されことなく使用できる。本発明の装置で使用できる薬物の例としては、ヒト成長ホルモン、ゴナドトロピン、インスリン、グルカゴン、カルシトニン、エルカトニン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、オキシトシン、甲状腺刺激ホルモン（TRH）、カルシトニン遺伝子関連因子、パソプレシン、リプレシン、L-スパラギナーゼ、プセレリン、グルカゴンライクペプチド、アンジオテンシンⅠⅠアンタゴニスト、アントリオペプチンズ、

ブラジキニン、組織プラスミノゲンアクチベーター、コレシストキニン、デルタ睡眠誘発ペプチド、 $\beta$ -エンドルフィン、メラノサイト阻害因子Ⅰ、メラノサイト刺激ホルモン、神経ペプチドY、神経発育因子、ガストリンアンタゴニスト、ニューロテンシン、膵臓酵素、ソマトスタチン、オクトレオチド、モチリン、ブルシン、コロニー刺激因子、シクロスポリン、エンケファリン、インターフェロン、ムラミルジペプチド、サイモポイエチン、腫瘍壊死因子、表皮細胞成長因子、インスリン様因子ⅠおよびⅠⅠ、インターロイキン-2、神経成長因子、血小板由来の成長因子、形質転換成長因子、軟骨由来の成長因子、コロニー刺激因子、内皮細胞刺激因子、エリスロポエチン、目由来の成長因子、フィブロblast由来の成長因子、フィブロblast成長因子、グリア細胞成長因子、骨肉腫由来の成長因子、サイモシン等のペプチドおよび蛋白質またはこれらを修飾あるいは最小のサイズにしたもの、塩酸リドカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸オキシプロカイン、塩酸ピバカイン、塩酸メピバカイン等の局所麻酔剤、ピンクリスチン、マイトマイシン、ドキソルビシン、アドリアマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、塩酸プロカルバジン、クエン酸タモキシフェン、フルオロウラシル、ユーエフティ、テガフル、カルモフル、メトトレキセート、カルボコン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ペブロマイシン、塩酸エビルビシン、塩酸ピラルビシン、ネオカルチノスタチン、レンチナン、ピシバニール、シゾフィラン、硫酸ピンクリスチン等の抗悪性腫瘍剤、クエン酸ニカメタート、アルブロスタジール、アルガトロバン、シチコリン、フマル酸ニゾフェノン、D-マンニトール、ニコランジル、塩酸ジルチアゼム等の循環機能改善剤、ベンズプロマロン、アロプリノール、コルヒチン等の痛風治療剤、シンバスタチン、ニコモール、プラバスタチンナトリウム等の高脂血症用剤、塩酸ジフェニドラミン、塩酸プロメタジン、マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジン、フマル酸クレマスチン等の抗ヒスタミン剤、オキサミド、クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、アンレキサノクス、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、トラニスト、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸エブラジノン、ヒベンズ酸チベピジン等の抗アレルギー剤または鎮咳去痰剤、塩酸モルフィネ、塩酸ヒドロモルフィン、塩酸ブプレノルフィン、ペンタゾシン、フェンタニル、クエン酸フェンタニル、塩酸ナルブフィン、乳酸ペンタゾシン等の鎮痛剤、フルニトラゼパム、ミダゾラム、セコバルビタールナトリウム、アモバルビタールナトリウム、フェニトインナトリウム等の催眠鎮静剤または抗不安剤、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、アムリノン等の強心剤、ニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、ベラパミル、ベニジピン等のカルシウム拮抗薬、塩酸クロニジン、硫酸

ベタニジン、塩酸ベナゼプリル、シラザプリル、カプトプリル、塩酸セリプロロール、塩酸チリソロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、カルベジロール等の血圧降下剤、コルチゾン、ハイドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、パラメタゾン、エストラジオール、プロゲステロン、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、テストステロンおよびそれらのエステル等のステロイド、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニトロプルシッド等のニトロ化合物、アテノロール、ナドロール、ソタロール、プラクトロール、ピンドロール、アセプトロール、メトプロロール、チモロール、トリプロロール、オクスプレノロール、ラベタロール、ブプラノロール、アルブレノロール、プロプラノロール等の $\beta$ -受容体遮断薬、テオフィリン、塩酸ピルブテロール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸ソロブテロール、塩酸プロカテロール、塩酸マブテロール、フマル酸フォルモテロール等の気管支拡張剤、アスピリン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、フェンブフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メチアジン酸、プログルメタシン、ベンジダミン、メピリゾール、チノリジン、ブフェキサマック、 $\alpha$ -ヒドロキシ馬尿酸、 $p$ -ヒドロキシ安息香酸、サリチル酸、ピロキシカム、ピフェニル酢酸、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、テニダップ、テノキシカム等の抗炎症剤、塩酸ジフェニドール、マレイン酸チエチルペラジン、メシル酸ベタヒスチン等の鎮痛剤、スコポラミン、アトロピン等の抗コリン作動薬等、シサブリド、ドンペリドン、マレイン酸トリメブチン、メトクロプラミド、塩酸イトプリド等の消化官運動機能調整剤、塩酸クロルプロマジン、エチゾラム、塩酸アミトリプチリン、塩酸クロカプラミン、ハロペリドール、塩酸モサプラミン、ペルフェナジン等の精神神経用剤、クロキサシリンナトリウム、ベンジルペニシリンカリウム、チカルシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム、ピペラシリンナトリウム、セフォキシチリンナトリウム、セフォジジムナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォタタン、セフォペラゾンナトリウム、セフスロジンナトリウム、セフトアジン、セフメタゾールナトリウム、硫酸セフピロム、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シノマイシン、硫酸ジベカイン、硫酸ネチルマイシン、硫酸アミカシン、硫酸リボスタマイシン、硫酸ミクロノマイシン、硫酸アストロマイシン、その他、リンコマイシン系抗生物質、リスルマイシン製剤、ジョサマイシン製剤、クロラムフェニコール製剤、テトラサイクリン系抗生物質等の抗生物質、その他経皮吸収製剤に用いられているニコチン等が挙げられる。

【0010】図2(A)は、かかる第1図に示した本発明のイオントフォレシス用装置において、陽極より薬物を導入させる場合の電気回路部についての具体例を更に詳細に示したものである。すなわち、図2における4は電源手段を示し、5が電流調節手段であり、3の処理条件設定手段に連動させることにより薬物陽電極7、7'、7''に順次、電流のオンオフを行う手段を示している。なお、手動への切り替えも可能である。また、6は対極を示す。

【0011】図2(B)は、かかる図1に示した本発明のイオントフォレシス用装置において、陰極より薬物を導入させる場合の電気回路部についての具体例を更に詳細に示したものである。図2(A)の極性を逆転させた以外はすべて同じ機能を有し、本発明において薬物貯蔵層の極性が限定されないことを示すものである。また、本発明はこれらの電極数に限定されるものではなく、有効面積が確保できる範囲内であれば薬物貯蔵層は2以上のいかなる数であっても配置できるものである。

【0012】以下に本発明の実施例および実験例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】図3(A~F)は、本発明の一実施例の装置の皮膚装着面を模式的に示したものであり、対極6、薬物極7、7'、7''、7'''、絶縁体8、8'、8''、8'''から構成される。図3の絶縁体8、8'、8''、8'''は薬物極と対極を電氣的に遮断するためにその両極間に配置されるものである。

#### 【0013】実験例

抗利尿作用評価用モデルラットの作成：ウレタンで麻酔したラットを手術台に背面固定し、ラット大腿部静脈から低張液（生理食塩水：ブドウ糖液：蒸留水＝27：36：37； $175 \pm 5$  mosm/kg）を毎時3.0 mLとなるように持続注入した。別に、膀胱から15分毎に採尿し、尿量を測定した。尿量が1 mL/15分程度に維持された後、イオントフォレシス処理を行った。イオントフォレシス処理は、ラット除毛腹部に2つの筒状のシリコーンチューブを固定し、薬物の水溶液と生理食塩水を注入し、電気刺激装置（SEM-3301、日本光電）およびアイソレーター（SS-302J、日本光電）を用いて通電することにより行った。

【0014】バソプレシン投与実験：バソプレシンの10  $\mu$ g/mL水溶液1 mLを陽極側に注入、前述の抗利尿作用評価用モデルラットにイオントフォレシス処理により投与した。処理条件としては、0.1 mA（周波数2000 Hz、通電率50%）の電流を8時間通電した後に新たなバソプレシンの10  $\mu$ g/mL水溶液1 mLと交換し、さらに15時間通電した。（少量頻回投与）。この場合の処理条件設定は、処理時間8時間、休止時間0時間、切り替え回数1回となる。別に、バソプレシンの20  $\mu$ g/mL溶液1 mLを抗利尿作用評価用モデルラットにイオントフォレシス処理により投与した。処理条件として、0.1 mA

(周波数 2 0 0 0 Hz、通電率 5 0 %) の電流を 2 3 時間通電した (単回投与)。これらの結果を図 4 に示す。図 4 で示すようにバソプレシンの投与量と総電気量が同じ条件であっても、酢酸デスマプレシンの抗利尿作用による尿量低下時間は、明らかに少量頻回投与の方で長く、約 1.4 倍持続した。

#### 【0 0 1 5】

【発明の効果】 上述した通り、本発明は、同一の投与量かつ電気量においても、従来のものよりも、薬物の吸収を効率よく持続化できる効果を有する。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明のイオントフォレシス用装置の断面図である。

【図 2】 本発明のイオントフォレシス用装置の電気回路を示す模式図であり、図 2 A は陽極より薬物を導入させる場合、図 2 B は陰極より薬物を導入させる場合を示す。

【図 3】 本発明の実施例を説明するためのイオントフ

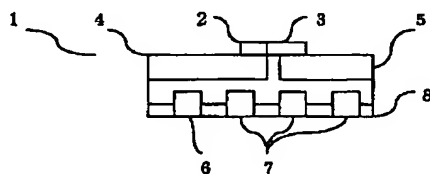
オレシス用装置の皮膚装着面を模式的に示した図であり、図 3 A ~ F は種々の装着態様を示す。

【図 4】 実験例における経時的なラットの尿量の推移を示すグラフであり、イオントフォレシスにおける常法の単回投与より本発明の装置による少量頻回投与の方が、薬理作用の持続の観点から有効であることを示すグラフである。黒丸が単回投与、白丸が少量頻回投与をそれぞれ示す。

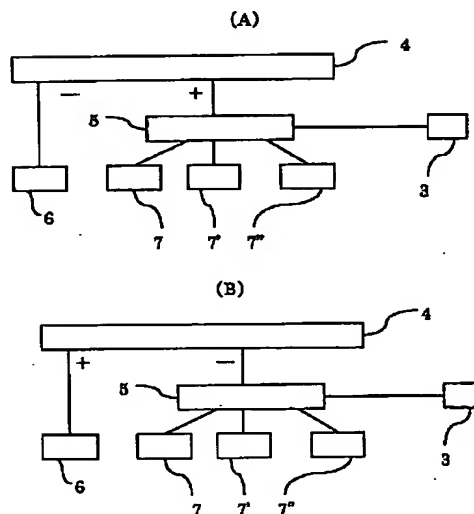
#### 【符号の説明】

- 1 イオントフォレシス用装置
- 2 スイッチ手段
- 3 処理条件設定手段
- 4 電源手段
- 5 電流調節手段
- 6 対極
- 7、7'、7''、7''' 薬物極
- 8、8'、8''、8''' 絶縁体

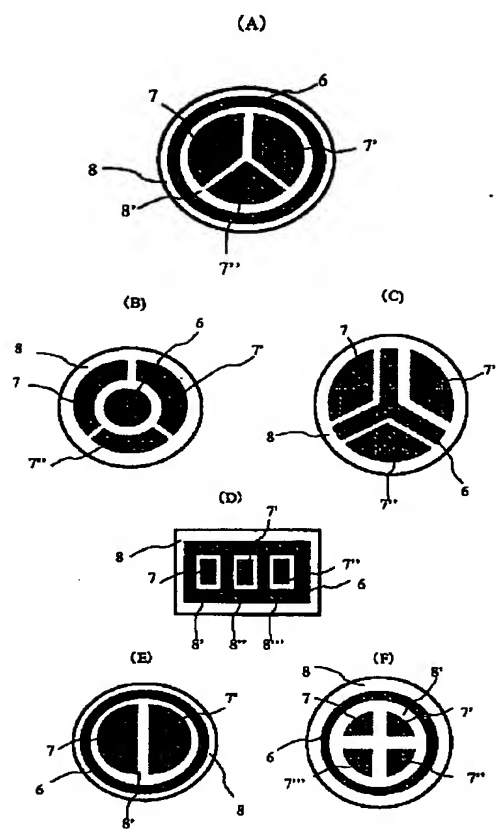
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

